

مروری بر داکتال کارسینومای درجا پستان

دکتر مریم حاجی‌لو^{*}، دکتر حمید رضا علیزاده اطاقور^{**}، دکتر سیدعباس میرمالک^{***}

فرزانه یوسفی^{****}، سمانه خضرائی^{****}، نگار طاهری^{****}، محبوبه جعفری^{****}

چکیده:

سرطان پستان یکی از علل اصلی مرگ زنان در دوره سنی ۳۵-۶۵ سال می‌باشد. کارسینوم داکتال درجا یک تکثیر کلونال از سلول‌های به ظاهر بدخیم است که در لومن‌های مجرای پستانی تجمع می‌یابند و هیچ شواهدی از تهاجم به زیر غشای پایه اپی تلیوم در بافت استرومای مجاور آن وجود ندارد. در این مطالعه مروری، کارآزمایی‌های بالینی شاهد موردی و همچنین مطالعات باز که دارای اعتبار کافی بودند، بررسی شدند. از کلید واژه‌هایی نظیر: کارسینوم داکتال درجا، اکسیژون موضعی وسیع، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپی درمال انسانی، تاموکسیفن در سایت‌های معتبر جهت جستجو استفاده شد (مانند ISI, PUBMED, EMBASE). مهمترین فاکتورهای پیش‌بینی کننده رفتار کارسینوم داکتال درجا، درجه، سایز و وضعیت حاشیه تومور است. در حدود ۵۰٪ سلول‌های توموری به صورت تکه‌ای مارک‌های نورواندوکرین را بیان می‌کند مانند: کروموگرانین A، سیناپتوفیزین، CD56، سوماتواستاتین. MRI یک روش بسیار مفید برای تشخیص کارسینوم داکتال درجا است. جراحی حفظ‌کننده پستان به همراه سونوگرافی یا ماموگرافی یک روش مطمئن برای درمان بیماران مبتلا به داکتال کارسینوم درجا بدون در نظر گرفتن نوع بافت‌شناسی است.

واژه‌های کلیدی: کارسینوم داکتال درجا، برداشتن وسیع موضعی، تاموکسیفن

زمینه و هدف

کارسینوم داکتال درجا (که کارسینوم داخل مجرای هم نامیده می‌شود) یک تکثیر کلونال از سلول‌های به ظاهر بدخیم است و هیچ شواهدی از تهاجم به زیر غشای پایه اپیتلیوم در بافت استرومای مجاور آن وجود ندارد.^۵

در انگلیس از هر ۱۰ زن یک نفر به سرطان پستان مبتلا می‌شود.^۱ سرطان پستان به صورت نادر در جمعیت مردان دیده می‌شود.^۲ این سرطان در کشورهای غربی شایع‌تر از جمعیت‌های آفریقایی است.^۳ سرطان پستان یکی از علل اصلی مرگ زنان در دوره سنی ۳۵-۶۵ سال می‌باشد.^۴

نویسنده پاسخگو: دکتر حمیدرضا علیزاده اطاقور

تلفن: ۰۷۷۱-۴۵۵۰۲۳۶

E-mail: drhralizade@yahoo.com

* پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بیمارستان حضرت فاطمه زهرا (س)

** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بیمارستان حضرت فاطمه زهرا (س)

*** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

**** دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

تاریخ وصول: ۱۳۹۱/۰۹/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۰۱

صورت دیده شود: توده‌ای و غیر توده‌ای.^{۵۷و۵۶} یافته‌های غالب در کارسینوم داکتال درجا به صورت غیر توده‌ای و Plateau Curve Enhancement است.^{۵۷و۵۶} در کارسینوم داکتال درجا خالص یافته غالب MRI ضایعات بدون توده میباشد.^{۵۸و۵۵} ضایعات کارسینوم داکتال درجا نسبت به بافت طبیعی پستان Diffusion-Weighted Imaging Signal Intensity بیشتر و Apparent Diffusion Coefficient کمتر دارند.^{۵۹}

اگرچه MRI کمک بسیار شایانی در تشخیص کارسینوم داکتال درجا می‌کند، اما باز هم باید در کنار بقیه روش‌های درمانی ارزیابی گردد.^{۶۰و۶۱} ضایعات پستان در کارسینوم داکتال درجا شدت سیگنال بیشتر در تصویربرداری انتشار سنگین و کمتری در ضریب انتشار آشکار در مقایسه با بافت نرمال پستان دارد. تصویربرداری انتشار سنگین به عنوان یک MRI بدون کنتراست برای تشخیص سریع ضایعات سرطانی بهتر است.^{۵۹}

امروزه در بیماران با تشخیص اولیه کارسینوم داکتال درجا بیوپسی از غده لنفاوی پیش قراول، یک اقدام اولیه قبل از عمل جراحی در بیمارانی که بیان بیش از حد گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمال انسانی [Human Epidermal growth factor Receptot 2 (HER2-neu)] دارند یا سائز تومور بزرگتر از ۲/۳۵ سانتی‌متر است در نظر گرفته می‌شود.^{۶۱} برای لوکالیزه کردن ضایعات غیر قابل لمس (Seed Localization) (Radioactive) روش جدید دیگری می‌باشد.^{۶۲}

تحقیقات اخیر نشان داده است که روش‌هایی مانند Dynamic Contrast Material Enhanced (DCE) Diffusion Weight (DW) Magnetic Resonance (MR) می‌تواند به تشخیص بیماران کارسینوم داکتال درجا با ریسک بالا کمک بسیاری کنند.^{۶۳و۶۲}

بررسی مقایسه تشخیصی بین بیوپسی سوزنی Core شماره ۱۴ و وکیوم بیوپسی شماره ۸ یا ۱۱ که روش‌های رایجی هستند، صورت گرفت. میزان در نظر گرفتن کارسینوما مهاجم در موارد کارسینوم داکتال درجا با بیوپسی سوزن کورن به صورت مشخصی در مقایسه با وکیوم بیوپسی ۸ یا ۱۱ بالاتر است. وکیوم بیوپسی تحت هدایت سونوگرافی یک شیوه بسیار مؤثر در تشخیص ضایعات کارسینوم داکتال درجا که به صورت میکروکلسیفیکاسیون خود را نشان می‌دهند، می‌باشد.^{۶۴} وقتی ضایعه کارسینوم داکتال درجا با سوزن گاک ۱۴ بیوپسی می‌شود تشخیص به سمت ناچیز شماری کارسینوم مهاجم متمایل می‌شود.^{۶۴}

کارسینوم داکتال درجا ممکن است به سرطان مهاجم تبدیل شود.^{۱۴۳و۱۴۲} تبدیل کارسینوم درجا به کارسینوم مهاجم یک اتفاق کلیدی در روند سرطان پستان است که هنوز به خوبی شناخته نشده است.^{۱۶و۱۷} بیماران مبتلا به کارسینوم داکتال درجا نسبت به جمعیت معمول هم خطر ابتلا به بدخیمی بیشتر و هم میزان مرگ بالاتری در ابتلا به سرطان مهاجم پستان دارند که این مقاله یافته‌های قبلی درباره این خطر را تأیید می‌کند.^{۱۴۸}

کارسینوم داکتال درجا اپیتلیوم مجراها را درگیر می‌کند.^{۴۱} در واقع گستره وسیعی از تومورهای غیرمهاجم است که ریسک تبدیل شدن به سرطان مهاجم را دارند.^{۴۲} افراد مبتلا به کارسینوم داکتال درجا نسبت به افراد نرمال بیشتر در معرض خطر بدخیمی‌های پستان و مرگ به دنبال سرطان هستند.^{۴۳و۴۲} مهمترین فاکتور پیش‌بینی کننده رفتار کارسینوم داکتال درجا درجه، سائز و وضعیت حاشیه تومور است.^{۴۴} شیوع کارسینوم داکتال درجا به طور قابل ملاحظه‌ای در غرب در دهه اخیر رشد داشته است.^{۴۵و۴۴} به نظر برخی این امر موجب تشخیص بیش از حد و درمان بیش از حد شده است.^{۴۶و۴۵} امروزه با روش‌های تشخیصی قوی و غربالگری‌های بیشتر گاهی در مورد کارسینوم داکتال درجا تشخیص و درمان بیش از نیاز صورت می‌گیرد.^{۴۷} ۳۰٪ از بدخیمی‌هایی که در برنامه‌های غربالی کشف می‌شوند کارسینوم داکتال درجا می‌باشند و اکثر این موارد با میکروکلسیفیکاسیون در ماموگرافی تشخیص داده می‌شوند.^{۴۸و۴۳} کارسینوم داکتال درجا در مردان نادر است و معمولاً خود را با علائمی مانند توده قابل لمس با ترشحات خونی از نیپل و گاهی هم ژنیکوماستی در همان پستان نشان می‌دهد.^{۴۹} درمان پیشنهادی برای کارسینوم داکتال درجا در مردان ماستکتومی است. دیده شده است که باقی گذاشتن نیپل نیز پس از ماستکتومی مشکلی ایجاد نمی‌کند.^{۴۱}

MRI می‌تواند داکتال کارسینوم درجا را تشخیص دهد به خصوص زمانی که ضایعات درجه بالا یا متوسط هستند اما در تشخیص سایر ضایعات دقت بالایی ندارد.^{۵۴}

MRI دقت بیشتری در پیش‌بینی تهاجم نسبت به ماموگرافی تنها دارد.^{۲۶} MRI پیشرفته با اندازه‌گیری سائز و مورفولوژی به تخمین تهاجم‌پذیری در بیوپسی قبل از عمل کمک می‌کند.^{۲۸و۲۷} MRI برای پیش‌بینی درگیری نیپل مفید است.^{۲۹و۱۵} همچنین تصویربرداری MRI تفاوت بین واسکولاریتی فیبرو ادنوما و کارسینوم داکتال درجا را می‌تواند نشان دهد.^{۵۲و۳۰} کارسینوم داکتال درجا می‌تواند در MRI به ۲

تشخیصی سبب پیشرفت در درجه‌بندی کارسینوم داکتال درجا قبل از عمل خواهد شد.^{۲۱}

در نورواندوکترین کارسینوم داکتال درجا شواهد پاتولوژیکی بدین صورت مشاهده شده است: ۵۰٪ سلول‌های توموری به صورت تکه‌ای مارک‌های نورواندوکترین را بیان می‌کند مانند: کروموگرائین A، سیناپتوفیزین، CD56، سوماتواستاتین. همچنین ترشحات موسینی موضعی هم در مجراهای اطراف دیده شده است.^{۵۰}

یافته‌ها

عوامل مرتبط با HER2(+)DCIS شامل کارسینوم داکتال درجای گسترده، درجه ۴، نکروز مرکزی، ساب تایپ کومدو و شرایط یائسگی است.^{۷۰} COX2 و HER2 یکدیگر را تنظیم می‌کنند و در ایجاد داکتال کارسینوم درجا دخیل هستند.^{۷۱}

SIADH می‌تواند یک بیومارکر پیش‌بینی کننده پیش‌آگهی تبدیل داکتال کارسینوم درجا به نوع مهاجم آن باشد.^{۷۲} یک مدل بر اساس اندازه میکروکلسیفیکاسیون و گرید هسته‌ای و بیوپسی سوزنی Core می‌تواند زنان در معرض خطر بالای سرطان مهاجم پستان را با دقت متوسط شناسایی کند.^{۷۳} هیپرمتیلاسیون پروموتور Slit2 ممکن است یک نشانگر سرم برای تشخیص زودرس سرطان پستان باشد.^{۷۴}

HIF-1a به نظر می‌رسد که نقشی در مراحل ابتدایی سرطان زایی پستان مانند داکتال کارسینوم درجا داشته باشد.^{۷۵}

توان بیولوژیک داکتال کارسینوم درجا به خاصیت رگزایی ارتباطی ندارد.^{۷۶}

Psoriasis یک پروتئین باند شونده به کلسیم است. در داکتال کارسینوم درجا با درجه بالا این پروتئین به عنوان یکی از بیشترین نسخه‌ها شناخته شده است.^{۷۷}

اینترلوکین که در سرطان‌های مهاجم مشاهده می‌شود. در بافت‌های سالم غایب یا به صورت ضعیفی بیان می‌شود، اما در داکتال کارسینوم درجا به صورت برجسته وجود دارد.^{۷۸}

HER2 مثبت و فنوتیپ ER/PR/HER2 شاید برای تشخیص بیماران با داکتال کارسینوم درجا در خطر تبدیل به سرطان مهاجم پستان بتواند مورد استفاده قرار گیرد.^{۷۹ و ۱۳۳}

Quantitative Diffusion Weighted MR Imaging می‌تواند داکتال کارسینوم‌های درجای درجه پایین را تشخیص دهد. نتایج این مطالعات می‌تواند از روش‌های تهاجمی مانند ماستکتومی و اکسیزیون لنف نودهای زیربغل جلوگیری کند.^{۸۰}

در ارزیابی نقش MRI در تشخیص بیماری باقیمانده در بیماران که بیوپسی اکسیزیونال سرطان پستان برایشان انجام شده قبل از یک اکسیزیون مجدد این نتیجه حاصل شد که MRI در این بیماران ارزش پیشگویی مثبت اندک و منفی بیشتری داشته است.^{۶۵}

کارسینوم داکتال درجا و تومور مهاجم لب‌لار معمولاً به صورت یک ضایعه بدون توده در سونو نشان داده می‌شوند.^{۶۶} در تومورهای درجه بالای کارسینوم داکتال درجا معمولترین یافته سونوگرافی میکروکلسیفیکاسیون مرتبط با تغییرات داکتال است. در تومورهای کمتر تمایز یافته کارسینوم داکتال درجا توده‌های هیپواکو نامنظم با حاشیه‌های نامعلوم میکرولب‌لار شایعترین یافته می‌باشد.^{۶۷} بیوپسی سوزنی Core تحت هدایت سونوگرافی جایگزین دقیق تشخیصی برای بیوپسی جراحی در بیماران با ضایعات پستان تشخیص داده شده توسط سونوگرافی است.^{۶۸}

پیشرفت در زمینه بیولوژی مولکولی بینش مهمی در ارتباط بین کارسینوم درجا و مهاجم به وجود آورده است: ۵ بررسی پروفایل مولکولی در رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی برای رسپتور استروژن و پروژسترون و رسپتور ۲ فاکتور رشد اپی‌درمال انسانی خطر پیشرفت به سمت کارسینوم مهاجم را افزایش داده است.^{۸-۱۱ و ۱۴۵} ارزیابی بیان پروتئین HER2-neu با روش ایمنوهیستوشیمیایی و تقویت ژنی به وسیله روش FISH در حال تبدیل شدن به روش استاندارد طلایی می‌باشد.^{۱۲}

بین وجود HER2، PR/ER و نوع تومور و درجه‌بندی کارسینوم داکتال ارتباط مستقیمی وجود ندارد.^{۱۳} امروزه یافت اتو آنتی‌بادی‌ها و کاهش سطح ANXA1 (AnnexinA1) و بیان بیش از حد پروتئین DEK, Ecd (Human ortholog of Drosophila Ecdysoneless) مبتلا مبتلا به سرطان پستان فاکتورهای قابل پیش‌بینی جدید برای کارسینوم مهاجم محسوب می‌شوند.^{۱۴-۱۷}

در یک مطالعه متضاد عدم ارتباط بین داشتن HER2 و ایجاد سرطان مهاجم از کارسینوم داکتال درجا به اثبات رسید.^{۶۹}

مطالعه جدید درباره منشأ تومورها نشان داده است که تومورهای با درجه تمایز بالا و پایین راه‌های متفاوتی برای پیشرفت به سمت تومور مهاجم دارند.^{۱۸} همچنین تغییرات اپی‌ژنتیک مثل تغییرات فنوتیپی در بعضی تومورها به عنوان یک واقعه شایع در گسترش تومورها در نظر گرفته می‌شود.^{۱۹ و ۲۰} کشف بیومارکرهای دیگر و استفاده هدفمند از تکنیک‌های

بیشتری دارد. این نتیجه حاصل گردیده که حاشیه بزرگتر بهتر نخواهد بود.^{۸۹، ۱۱۰}

برای کارسینوم‌های داکتال درجای دارای گیرنده استروژن درمان تنها با استروژن بدون عمل جراحی قابل انجام است.^{۹۱} ارزیابی حاشیه‌ها حین برداشت داکتال کارسینوم درجای پستان دشوار است. یک مطالعه برای ارزیابی دستگاه Margin Probe حین عمل جراحی نگه‌دارنده پستان در داکتال کارسینوم درجا انجام شد که با کاهش برداشت دوباره (Reexcision) همراه بود.^{۹۲}

اندازه کارسینوم مهاجم و گسترش کارسینوم داکتال درجا به وجود غدد لنفاوی بستگی دارند. در نتیجه در این بیماران باید بیوپسی گره‌های لنفاوی مدنظر قرار بگیرد.^{۱۴۶}

در انجام بررسی غده لنفاوی از جمله غده لنفاوی پیشاهنگ در کارسینوم داکتال درجا در بیمارانی که قرار است تحت عمل لامپکتومی قرار گیرند، تناقض وجود دارد. با این حال در ۱۵٪ موارد این بررسی انجام می‌شود.^{۹۲}

باید یک الگوریتم برای کارسینوم داکتال درجاهایی که در بیوپسی سوزنی Core مهاجم دارند و کارسینوم‌های داکتال درجای قابل لمس و فاکتورهای پیشگویی‌کننده بیشتر از ۲ و تصمیم‌گیری برای ماستکتومی توتال طراحی شود تا بتوان راحت‌تر برای درمان این افراد تصمیم‌گیری کرد. دیده شده است که شانس مرگ و میر طولانی مدت با این درمان بسیار کم و شانس عود موضعی آن متوسط است.^{۹۴} برای ارزیابی تأثیر استفاده همزمان از ماستکتومی نسبی و ماموپلاستی برای برش یک گستره وسیع از اندازه‌های تومور و مقایسه حاصل انکولوژی و عوارض بعد از عمل بر اساس اندازه تومور، مقاله‌ای به ثبت رسیده است که در آن اظهار می‌شود که یک ماستکتومی نسبی همزمان با ماموپلاستی یک انتخاب قابل دوام حتی در تومورهای بزرگ برای حفظ پستان است.^{۹۵}

یک ابزار کلینیکی برای تصمیم‌گیری در درمان Van Nuys Prognostic Index کارسینوم داکتال درجا است. یک روش دیگر نیز GGI (Genomic Grade Index) است. GGI در همراهی با VNPI ارزش پیشگویی‌کننده را برای کارسینوم داکتال درجا افزایش می‌دهد.^{۹۶}

پرتو درمانی کمکی ادجونت کل پستان میزان عود موضعی بیش از ۷۰٪ بیماران مبتلا به کارسینوم داکتال درجا با معیارهای E5194 را کاهش می‌دهد.^{۱۰۴ و ۱۰۵}

اضافه کردن تاموکسیفن به جراحی و پرتودرمانی برای داکتال کارسینوم مهاجم ریسک مهاجم موضعی را کاهش

(RON(Receptor d'origine Nantais) یک گیرنده

تیروزین کیناز است که در تومورزایی شرکت می‌کند.^{۸۱}

بیان ژن RON ارتباط بسیار زیادی با درجه بافت‌شناسی کارسینوم داکتال درجا دارد و به نظر می‌رسد که بیان شدن ژن RON بر مهاجم تومور اثر می‌گذارد.^{۸۱}

فنوتیپ مولکولی در کارسینوم داکتال درجا ارتباط زیادی با کارسینوم داکتال مهاجم دارد که بیان می‌کند کارسینوم داکتال درجا یک ضایعه پیش‌بینی‌کننده برای این تومور است. از این فنوتیپ‌های مولکولی می‌توان برای تعیین میزان مهاجم در کارسینوم داکتال درجا استفاده کرد.^{۸۲}

برخورد با کارسینوم داکتال درجا مشکل است و گاهی اوقات با آن بیشتر از کارسینوم مهاجم به صورت مهاجمی برخورد می‌شود.^{۸۳} برای اینکه بتوان برای درمان بیماران مبتلا به کارسینوم داکتال درجا تصمیم‌گیری کرد باید بیولوژی و مکانیسم مهاجم کارسینوم داکتال درجا به سرطان مهاجم و فاکتورهای پیشگویی‌کننده زیرگروه‌هایی از کارسینوم داکتال درجا که پیشرفت نمی‌کنند، مشخص شود.^{۸۴}

هدف از درمان کارسینوم داکتال درجا کاهش خطر تبدیل آن به سرطان مهاجم و کاهش عود بیماری می‌باشد.^۵ امروزه درمان از جراحی پستان (ماستکتومی ساده) به روش‌های حفاظت از پستان تغییر یافته است.^{۹۰ و ۹۳} سن نباید به عنوان یک عامل بازدارنده برای روش‌های بازسازی پستان در زنان مسن در نظر گرفته شود.^{۲۴} عود متاستاتیک مهاجم به دنبال درمان موضعی مناسب برای کارسینوم داکتال درجا ناشایع است. درصد زیادی از عودها در کسانی اتفاق می‌افتد که بیان بیش از حد HER2 دارند.^{۳۵ و ۳۶} ارزیابی حاشیه در درمان موضعی در کارسینوم داکتال درجا مهم ترین عامل تصمیم‌گیری محسوب می‌شود که البته هنوز به طور کامل قابل اعتماد نمی‌باشد.^{۳۷ و ۳۸} امروزه درمان سیستمیک از جمله هورمون درمانی یا شیمی درمانی مورد توجه قرار گرفته است.^{۳۸} تأثیر مثبت هورمون درمانی بر روی کارسینوم مهاجم به طور کامل به اثبات رسیده است اما تأثیر آن بر روی کارسینوم داکتال درجا کمتر مورد توجه و مطالعه قرار گرفته است.^{۳۹ و ۱۲۶} فواید افزودن پرتودرمانی پس از خارج کردن کارسینوم داکتال درجا هنوز مورد بحث می‌باشد.^{۴۰}

روش‌های حفظ پستان با برداشتن تومور همراه با یک حاشیه پاک انجام می‌شوند.^{۱۰۷} در یک مطالعه بررسی شده که چقدر لازم است از حاشیه برداشته شود و آیا این درست است که هرچه برداشته شود در پیش‌آگهی نقش مثبت

زیر گروه کومدوبی داکتال کارسینوم درجا، درجه بالای بافت‌شناسی و وجود نکروز پیش‌بینی کننده‌های قابل توجهی از متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی در بیماران مبتلا به سرطان پستان T1mi هستند.^{۱۱۵} اگرچه داکتال کارسینوم درجا به ارزیابی زیر بغل نیاز ندارد، اما اختلاف نظر در مورد بیوپسی از گره پیشاهنگ در بیماران داکتال کارسینوم درجا که با بیوپسی سوزنی Core تشخیص داده شده‌اند، وجود دارد.^{۱۱۶} لنفانژیوژنز ممکن است به میزان قابل توجهی با متاستاز غده لنفاوی در داکتال کارسینوم درجا همراه باشد.^{۱۱۷} کاهش بیان CD10 در سلول‌های میوایی تیال با خطر بالاتر عود داکتال کارسینوم درجا همراه است.^{۱۱۸} عود موضعی را در داکتال کارسینوم درجا می‌توان توسط پرتودرمانی کل پستان بعد از جراحی حفظ کننده پستان کم کرد.^{۱۱۹}

به صورت کلی کارسینوم داکتال درجای با درجه بالا به میزان بیشتری کمتر از حد تشخیص داده می‌شوند.^{۱۲۰}

اندازه کارسینوم داکتال مهاجم و کارسینوم داکتال درجا در آسیب‌شناسی ارتباط واضحی با غده لنفاوی پیشاهنگ مثبت داشته است. بنابراین در کارسینوم داکتال درجا با ریسک بالا باید بیوپسی از غده لنفاوی پیشاهنگ گرفته شود.^{۱۲۱}

پتانسیل بیولوژیک داکتال کارسینوم درجا به خاصیت‌رگزیاری ارتباطی ندارد.^{۱۲۲} گذشته از شباهت مورفولوژیک بین هیپرپلازی آتیپیک مجرا و داکتال کارسینوم درجا مطالعات بیومارکر و تست‌های ژنتیکی مولکولی، هم پوشانی مورفولوژیک بین این دو در سطح مولکولی را نشان داده‌اند.^{۱۲۳}

مهارکننده‌های آروماتاز به خوبی به عنوان عوامل پیشگیری‌کننده در زنان با سابقه داکتال کارسینوم درجا در مقایسه با زنانی که در معرض خطر بالای پیشرفت سرطان اولیه مهاجم پستان هستند، شناخته شده‌اند.^{۱۲۴}

خاصیت‌رگزیاری سرطان پستان به برآوردن نیازهای رو به رشد متابولیکی تومور کمک می‌کند و به تدریج باعث تبدیل مجراهای خوش‌خیم به داکتال کارسینوم درجا می‌شود.^{۱۲۵} NDRG1 یک بیومارکر مهم برای سرطان مهاجم پستان است و در سرطان مهاجم پستان بیشتر از داکتال کارسینوم درجا بیان می‌شود.^{۱۲۶}

تجمع فیبروبلاست توسط سلول‌های شبه قاعده‌ای سرطان پستان در مراحل اولیه تومور برای تحریک تبدیل فرم خوش‌خیم (داکتال کارسینوم درجای درجه پایین) به فرم بدخیم مهاجم کافی است.^{۱۲۷} ارتباط بین ویژگی‌های

می‌دهد. بنابراین درمان انتخابی برای بیماران مبتلا به (گیرنده استروژن مثبت) کارسینوم مهاجم پستان است.^{۹۸} در یک مقاله توصیه مؤکد بر استفاده از تاموکسیفن در بیماران کارسینوم داکتال درجا شده است.^{۹۹} یک الگوریتم درمانی که بیوپسی لنف نودهای بیماران مبتلا به کارسینوم داکتال درجا را شامل می‌شود مطرح شده که در بیماران دارای تهاجم میکرو کلسیفیکاسیون در بیوپسی سوزنی Core و توده قابل لمس اجرا می‌شود و آن ماستکتومی توتال است.^{۱۰۰}

تک درمانی تک دوز با تراستوزوماب برای بیماران با داکتال کارسینوم درجا با HER2 منجر به تغییرات قابل توجه از نظر بالینی، بافت‌شناسی یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی نمی‌شود.^{۱۰۱}

پرتو درمانی کمکی باید برای همه بیماران مبتلا به داکتال کارسینوم درجا انجام شود.^{۱۰۲}

در مطالعه دیگری اظهار شده پرتو درمانی برای همه بیماران با داکتال کارسینوم درجا که تحت عمل جراحی حفظ کننده پستان قرار گرفته‌اند، ضروری نیست.^{۱۰۵}

همزمان با درمان‌های هورمونی در خانم‌ها و بررسی میزان ابتلاشان به سرطان مهاجم پستان و کارسینوم داکتال درجا کاهش در غربالگری در هر دو گروه دیده شد که البته نشان داده شده هورمون درمانی نقش محافظتی دارد.^{۱۰۶}

مشخصات گوناگون تومور فاکتورها پیشگویی‌کننده مهمی برای عود یک طرفه تومور پستان می‌باشد.^{۱۰۸}

مدل‌های پیش‌بینی شده برای عود یک طرفه تومور پستان در بیماران مبتلا به داکتال کارسینوم درجا که با برداشتن موضعی تحت درمان قرار گرفته‌اند، ناقص است.^{۱۰۹}

HER-2-neu، اندازه بزرگتر تومور و درجه بالاتر هسته عمیقاً با زمان عود تومور در بیماران درمان شده با روش جراحی محافظتی در ارتباط‌اند. اما برعکس هیچ ارتباط مشخصی بین یافته‌های پاتولوژی و عود تومور در کارسینوم داکتال درجا دیده نشد.^{۱۱۱ و ۱۲۴}

بیماران با کارسینوم داکتال درجای درمان شده با روش‌های محافظتی یک پیامد عالی طولانی مدت دارند. در مطالعه‌ای بیماران مبتلا به کارسینوم داکتال درجا با درجه خفیف تا متوسط انتخاب شدند و در آنها با انجام اکسیزیون با حاشیه ۳ میلی‌متر میزان عود ۵ ساله اندک بوده که این حتی بدون پرتو درمانی حاصل شده است.^{۱۱۲ و ۱۱۳}

بیمارانی که ویژگی E5194 را دارند و با پرتودرمانی نسبی تسریع شده پستان، درمان شده‌اند، عود کمتری دارند.^{۱۱۴}

آنها گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت دیده شد. نتیجه گیری این بود که شاید برای آسیب شناسی ها مهم باشد که کارسینوم های داکتال در جای دارای گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت را در کسانی که بعداً مبتلا به سرطان مهاجم شدند ارزیابی کنند. پس در این گروه می توان برای پیشگیری شیمی درمانی در نظر گرفت.^{۱۴۲}

درجه بندی هسته و اندکس تکثیر یک سیستم قابل استفاده تجدیدپذیر درجه بندی هم در تومورهای مهاجم و هم در غیر مهاجم هاست هرچند که قبلاً هم تجمع نکروزان و درجات هسته در درجه بندی کارسینوم داکتال درجا در بین آسیب شناسی ها با قطعیت پذیرفته نبودند.^{۱۴۴} DCE-MRI حاوی قدرت افتراق بین ضایعات حاوی یا بدون کارسینوم داکتال درجا در بیمارانی که سرطان مهاجمی بعد از شیمی درمانی قبل از عمل را ندارند، است.^{۱۴۷(۱۴۸)}

درحالی که ترس از عود سرطان در بیماران تقریباً پایین است، حدود ۲۹٪ بیماران مبتلا به کارسینوم داکتال درجا سطح متوسط تا بالایی برای ترس از عود سرطان را در طی پیگیری ۲ ساله خود نشان داده اند.

درمان اضطراب و حمایت های اجتماعی و آموزش به بیمار می تواند از میزان این ترس خصوصاً در بیماران جوان بکاهد.^{۱۴۹} در یک مطالعه مشخص شده است که کیفیت زندگی بیماران کارسینوم داکتال درجا با افراد عادی عموماً تفاوتی ندارد.^{۱۵۱}

در یک مطالعه کوهورت ارتباط کمی بین مصرف سیگار و خطر ابتلا به داکتال کارسینوم درجا در زنان یائسه به دست آمد.^{۱۵۲} ارتباطی بین فعالیت فیزیکی تفریحی و عوامل تن سنجی و ریسک داکتال کارسینوم درجا در زنان یائسه وجود ندارد.^{۱۵۳} شاخص توده بدنی بالاتر رابطه ای با پیش آگهی بد در بیماران داکتال کارسینوم درجا ندارد.^{۱۵۴}

بحث و نتیجه گیری

پزشکان نقش مهمی در انتخاب درمان بیماران داکتال کارسینوم درجا به ویژه برای پرتودرمانی کمکی دارند.^{۱۵۵} توصیه پزشک از عوامل مهم در ارتباط با استفاده و قطع ادجوانت هورمون درمانی برای داکتال کارسینوم درجا است.^{۱۵۶} ویژگی داکتال کارسینوم درجا چه قبل و چه بعد از یائسگی مشابه است، اما بیان فنوتیپی متفاوت است. وضعیت یائسگی نباید معیار برای تغییر مراقبت از بیمار باشد.^{۱۵۷} یک واکسن با هدف قرار دادن بیان HER2/neu در داکتال کارسینوم درجا ممکن

بیولوژیک تهاجمی در داکتال کارسینوم درجا شامل افزایش تکثیر سلولی تومور و وضعیت نئووسکولاریزاسیون با Vasohibin1 Immunoreactivity تعیین می شود.^{۱۲۸}

در پاتورنز متاستاز به غده لنفاوی در کارسینوم داکتال درجا هنوز تناقض وجود دارد.

یک آزمایش به نام (Osna) One-Step Nucleic Acid Amplification که یک روش مولکولی است می تواند متاستازهای مرتبط را بیابد.

روش Osna توانایی شناسایی غده لنفاوی پیشاهنگ را بیشتر از Frozen Section دارد.^{۱۲۹} فنوتیپ مولکولی در کارسینوم داکتال درجا ارتباط زیادی با کارسینوم داکتال مهاجم دارد که بیان می کند، کارسینوم داکتال درجا یک ضایعه پیشگویی کننده برای این تومور است. از این فنوتیپ های مولکولی می توان برای تعیین میزان تهاجم در کارسینوم داکتال درجا استفاده کرد.^{۱۳۱(۱۳۰)}

متاآنالیزها نشان داده اند که بیان COX2 در کارسینوم داکتال درجا و کارسینوم داکتال مهاجم مشابه است که این نتایج مشخص کننده آن است که شاید COX2 در تومورزایی زودرس شرکت داشته باشد که بدین طریق ممکن است بتوان با استفاده از COX2 دارویی برای جلوگیری از پیشرفت کارسینوم داکتال درجا به سمت سرطان های مهاجم ساخت.^{۱۳۲}

نقش موتاسیون DNA میتوکندریال در پیشرفت سرطان پستان بطور گسترده ای نامشخص است. تغییرات ناحیه D310 از DNA میتوکندریال اگرچه به نظر نمی آید که با پیشرفت کارسینوم داکتال درجا مرتبط باشد اما در بافت شناسی سلول های طبیعی که در مجاورت تومور قرار داشتند دیده شدند. بنابراین موتاسیون این قطعه می تواند مارکر بالقوه ای برای گسترش کلونال سلول های پیش بدخیم سرطان پستان باشد.^{۱۳۸(۱۳۷)} کاهش هیپارن اندوسولفاتاز باعث باقیماندن کارسینوم داکتال درجا در فاز عدم پیشرفتش به سمت کارسینوم مهاجم می شود.^{۱۳۹}

بیماران کارسینوم داکتال درجا و میکرو تهاجم کارسینوم داکتال درجا یافته های توموری مثبت ندارند. اما اکثریت این ها تومور تنها یا میکرومتاستازند. البته این یافته در پیش آمد این دو نوع بیماری مؤثر نیست.^{۱۴۰} مطالعات نشان دادند که بیان ژن های مرتبط با فنوتیپ مهاجم به خصوص مربوط به پیشرفت کارسینوم داکتال درجا به سمت نوع مهاجم آن می شوند.^{۱۴۱} در یک مطالعه گیرنده های استروژنی و پروژسترونی منفی در بیماران مبتلا به سرطان پستان مهاجم بررسی شدند که در ۸٪

از مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند درمان کمکی پس از عمل بیماران داکتال کارسینوم درجا که تحت جراحی حفظ‌کننده پستان قرار گرفته‌اند، می‌تواند حذف شود.^{۸۷} هدف از جراحی در داکتال کارسینوم درجا رسیدن به بیشترین میزان کنترل موضعی با کمترین میزان ناتوانی است.^{۸۸} داکتال کارسینوم درجا با ماستکتومی کنترل می‌شود، اما این واقعاً در همه بیماران نیاز نیست، چون ممکن است به سمت بدخیمی پیش نروند.

به نظر می‌رسد که هم ماهیت ضایعه و هم ریز محیط اطراف تومور نقش‌های اساسی در تبدیل داکتال کارسینوم درجا به سرطان پستان مهاجم دارند. در مطالعات اخیر مشاهده شده است که تفاوت چندانی در تعداد کپی‌های ژنی بین بیماران مبتلا به سرطان پستان و داکتال کارسینوم درجا وجود ندارد که نشان دهنده این است که داکتال کارسینوم درجا از نظر ژنتیکی مانند سرطان پستان پیشرفته است. داکتال کارسینوم‌های درجای با درجه بالا تعداد کپی‌های ژنی بیشتری داشتند.^{۱۵۰}

است ایمنی بر علیه سرطان مهاجم ایجاد کند.^{۱۵۸} مداخلاتی مثل کمک‌های ارتباطی در داکتال کارسینوم درجا می‌تواند منبع مؤثری برای بیماران و پزشکان فراهم کند.^{۱۵۹} کنترل اضطراب، حمایت‌های اجتماعی و آموزش بیماران می‌تواند در کاهش ترس از بازگشت عود سرطان در بیماران بهبود یافته از داکتال کارسینوم درجا و سرطان مهاجم مؤثر باشد، به خصوص در میان نجات‌یافتگان جوان.^{۱۶۰} نتایج به اندازه کافی پزشکان را متقاعد نکردند که استفاده از روش‌های درمانی هورمونی یک شیوه کاهش خطر در خانم‌ها با گیرنده‌های مثبت استروژن در داکتال کارسینوم درجا است.^{۱۶۱}

درمان استاندارد برای داکتال کارسینوم درجا برداشتن موضعی وسیع و پرتودرمانی کمکی است. ولی این رویکرد برای بسیاری از موارد بیش درمانی محسوب می‌شود.^{۸۵} برداشتن موضعی وسیع ممکن است به تنهایی یک گزینه درمانی مناسب برای زنان مسن مبتلا به داکتال کارسینوم درجا باشد.^{۸۶} برخی

Abstract:

Ductal Carcinoma Insitu Breast: A Review Article

Hajilou M. MD^{}, Alizadeh Otaghvar H. R. MD^{**}, Mirmalek S. A. MD^{***}*

*Yoosefi F.^{****}, Khazrayi S.^{****}, Tahery N.^{****}, Jafari M.^{****}*

(Received: 4 Dec 2012

Accepted: 21 April 2013)

Breast cancer is one of the principal causes of mortality in women of 35-65 years old. Ductal Carcinoma Insitu is a clonal proliferation of suspicious malignant cells which accumulate in breast ducts, with no evidence of invasion to epithelial basement membrane in the neighborhood of stromal tissue.

In this review study, we used clinical trials, case-control and open access studies with sufficient validity. Key words like: DCIS, HER-2 new, Tamoxifen, sentinel Lymph node biopsy, for searching in reliable sites (eg: ISI, PubMed, EMBASE) is used. The most important predicting factor for DCIS behaviour are grade, size and tumor margin. About 50% of tumor cells presents neuroendocrine marks like: chromogranin A, synaptophysin, CD56, somatostatin. MRI is a very helpful method for DCIS diagnosis. Breast conservative surgery followed by sonography or Mamography is a confident method for patients with DCIS without considering the histological type.

Key Words: Ductal Carcinoma in Situ, Wide Local Excision, Tamoxifen,

** General Practitioner, Bushehr University of Medical Science, Fateme Zahra Hospital, Bushehr, Iran*

*** Assistant Professor of General Surgery, Bushehr University of Medical Science, Fateme Zahra Hospital, Bushehr, Iran*

**** Assistant Professor of General Surgery, Azad University of Medical Science, Boali Hospital, Tehran, Iran*

***** Medical Student, Bushehr University of Medical Science, Bushehr, Iran*

References:

1. Stebbing J, Delaney G, Thompson A. Breast cancer (non-metastatic). Imperial College Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, London, UK. 2011 Feb 8.
2. Lemoine C, Mayer SK, Beaunoyer M, Mongeau C, Ouimet A. Incidental finding of synchronous bilateral ductal carcinoma in situ associated with gynecomastia in a 15-year-old obese boy: case report and review of the literature. Division of Pediatric Surgery, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada. 2011 Sep; 46(9): e17-20.
3. Rambau PF, Chalya PL, Manyama MM, Jackson KJ. Pathological features of Breast Cancer seen in Northwestern Tanzania: a nine years retrospective study. Department of Pathology Weill Bugando University College of Health Sciences, Box 1464 Mwanza, (Bugando Street) Postal code + 255, Tanzania. 2011 Jun 22; 4: 214.
4. Mamessier E, Sylvain A, Bertucci F, Castellano R, Finetti P, Houvenaeghel G, Charaffe-Jaufret E, Birnbaum D, Moretta A, Olive D. Human breast tumor cells induce self-tolerance mechanisms to avoid NKG2D-mediated and DNAM-mediated NK cell recognition. Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Genova, Italy. 011 Nov 1.
5. Harold J. Burstein, M.D., Ph.D., Kornelia Polyak, M.D., Ph.D., Julia S. Wong, M.D., Susan C. Lester, M.D., Ph.D., and Carolyn M. Kaelin, M.D. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. From the Division of Medical Oncology and the Departments of Medicine (H.J.B., K.P.), 2004; 350: 1430-41.
6. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R, Spayne J, Taylor C, Paszat L. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. Department of Radiation Oncology, University of Toronto, Toronto, Canada. 2012, Mar 13.
7. Volinia S, Galasso M, Sana ME, Wise TF, Palatini J, Huebner K, Croce CM. Breast cancer signatures for invasiveness and prognosis defined by deep sequencing of microRNA. Data Mining for Analysis of Biosystems, Department of Morphology and Embryology, and Medical Oncology, Università degli Studi, 44100 Ferrara, Italy. 2012 Feb 21; 109(8): 3024-9.
8. Bozkurt KK, Kapucuoglu N. Investigation of immunohistochemical ER α , ER β and ER β c α expressions in normal and neoplastic breast tissues. Söleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Pathology, Isparta, Turkey. 2012 Mar 15.
9. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, Hanna W, Vesprini D, Saskin R, Taylor C, Kong I, Paszat L, Rakovitch E. Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence. Department of Radiation Oncology, University of Toronto, Toronto, Canada. 012 Apr; 24.
10. Laurinaviciene A, Dasevicius D, Ostapenko V, Jarmalaite S, Lazutka J, Laurinavicius A. Membrane connectivity estimated by digital image analysis of HER2 immunohistochemistry is concordant with visual scoring and fluorescence in situ hybridization results: algorithm evaluation on breast cancer tissue microarrays. Nstitute of Oncology Vilnius University, Santariskiu 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania. 2011 Sep 23; 6: 87.
11. Von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Loibl S, Huober J, Tesch H, Solbach C, Holms F, Eidtmann H, Dietrich K, Just M, Clemens MR, Hanusch C, Schrader I, Henschel S, Hoffmann G, Tiemann K, Diebold K, Untch M, Denkert C. Responsiveness of adjacent ductal carcinoma in situ and changes in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy/trastuzumab treatment in early breast cancer-results from the GeparQuattro study (GBG 40). German Breast Group, c/o GBG Forschungs GmbH, Martin-Behaim-Straße 12, 63263, Neu-Isenburg, Germany, 2012 Apr; 132(3): 863-70.
12. Murthy SS, Sandhya DG, Ahmed F, Goud KI, Dayal M, Suseela K, Rajappa SJ. Assessment of HER2/Neu status by fluorescence in situ hybridization in immunohistochemistry-equivocal cases of invasive ductal carcinoma and aberrant signal patterns: a study at a tertiary cancer center. Department of Laboratory Medicine (Pathology and Molecular Diagnostics), Basavatarakam Indo-American Cancer Hospital and Research Institute, Hyderabad, India. 2011 Jul-Sep; 54(3): 532-8.
13. Satti MB. Oestrogen receptor/progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in breast cancer: a 9-year study at Princess Noorah Oncology Center, Saudi Arabia. Department of Pathology and Laboratory Medicine, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences/National Guard Health Affairs, National Guard Hospital - Western Region, Jeddah, Saudi Arabia. 2011 Sep; 59(3): 537-42.
14. Yom CK, Han W, Kim SW, Kim HS, Shin HC, Chang JN, Koo M, Noh DY, Moon BI. Clinical significance of annexin A1 expression in breast cancer. Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea. 2011 Dec; 14(4): 262-8.
15. Liu S, Wang X, Sun F, Kong J, Li Z, Lin Z. DEK overexpression is correlated with the clinical features of breast cancer. Department of Pathology, Yanbian University College of Medicine, Yanji, China. 2012 Mar; 62(3): 176-81.

16. Zhao X, Mirza S, Alshareeda A, Zhang Y, Gurumurthy CB, Bele A, Kim JH, Mohibi S, Goswami M, Lele SM, West W, Qiu F, Ellis IO, Rakha EA, Green AR, Band H, Band V. Overexpression of a novel cell cycle regulator ecdysoneless in breast cancer: a marker of poor prognosis in HER2/neu-overexpressing breast cancer patients. Department of Genetics, Cell Biology and Anatomy, University of Nebraska Medical Center, Omaha, 2012 Jan 22.
17. Mangé A, Lacombe J, Bascoul-Mollevi C, Jarlier M, Lamy PJ, Rouanet P, Maudelonde T, Solassol J. Serum autoantibody signature of ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer. Authors' Affiliations: CHU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Department of Cellular Biology; and University of Montpellier I; Departments of Clinical Oncoproteomics, Biostatistics, Biology, and Surgery, Val d'Aurelle, Montpellier, France. 2012 Apr 1; 18(7): 1992-2000.
18. King TA, Sakr RA, Muhsen S, Andrade VP, Giri D, Van Zee KJ, Morrow M. s there a low-grade precursor pathway in breast cancer? Breast Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA. 2012 Apr; 19(4): 1115-21.
19. Sarode VR, Han JS, Morris DH, Peng Y, Rao R. Departments of Pathology and Surgical Oncology.; 2011: 217060. A Comparative Analysis of Biomarker Expression and Molecular Subtypes of Pure Ductal Carcinoma in Situ and Invasive Breast Carcinoma by Image Analysis: Relationship of the Subtypes with Histologic Grade, Ki67, p53 Overexpression, and DNA Ploidy.
20. Moelans CB, Verschuur-Maes AH, van DiestPJDepartment of Pathology, University Medical Centre Utrecht, Heidelberglaan 100, Utrecht, The Netherlands. 2011 Oct; 225(2): 222-31.
21. Hayward L, Oeppen RS, Grima AV, Royle GT, Rubin CM, Cutress RI. The influence of clinicopathological features on the predictive accuracy of conventional breast imaging in determining the extent of screen-detected high-grade pure ductal carcinoma in situ. Southampton Breast unit, Princess Anne Hospital, Southampton, UK. 2011 Jul; 93.
22. Macklin P, Edgerton ME, Thompson AM, Cristini V. Patient-calibrated agent-based modelling of ductal carcinoma in situ (DCIS): From microscopic measurements to macroscopic predictions of clinical progression. Center for Applied Molecular Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA. 2012 May 21; 301: 122-40.
23. Puig-Vives M, Pollan M, Rue M, Osca-Gelis G, Saez M, Izquierdo A, Marcos-Gragera R. Rapid increase in incidence of breast ductal carcinoma in situ in Girona, Spain 1983-2007. Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry, Oncology Coordination Plan, Department of Health, Autonomous Government of Catalonia, Catalan Institute of Oncology, Girona Biomedical Research Institute (IdiBGi), Girona, Spain; Research Group on Statistics, Applied Economics and Health (GRECS), University of Girona, Girona, Spain; CIBER Epidemiology and Public Health, Spain. 2012 Feb 14.
24. DeGelder R, Heijnsdijk EA, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. Department of Public Health, Erasmus MC, Room AE-137, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands. 2011 Jul; 33(1): 111-21.
25. DeGelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten G, Verbeek AL, Broeders MJ, Draisma G, de Koning HJ. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. Erasmus MC, Department of Public Health, P.O. Box 2040, 3000 CA, Rotterdam, The Netherlands. 011 Sep 1; 53(3): 134-40.
26. Deurloo EE, Sriram JD, Teertstra HJ, Loo CE, Wesseling J, Rutgers EJ, Gilhuijs KG. MRI of the breast in patients with DCIS to exclude the presence of invasive disease. Department of Radiology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. 2012 Feb 26.
27. Gurdal SO, Ozcinar B, Kayahan M, Igci A, Tunaci M, Ozmen V, Acunas G, Yavuz E, Kecer M, Muslumanoglu M. The incremental value of magnetic resonance imaging for breast surgery planning. Department of Surgery, School of Medicine, Namik Kemal University, 100. yilmahalles, Tuncacaddesi, No: 32, Tekirdağ, Istanbul, Turkey, 2012 Feb 1.
28. Huang YT, Cheung YC, Lo YF, Ueng SH, Kuo WL, Chen SC. MRI findings of cancers preoperatively diagnosed as pure DCIS at core needle biopsy. Department of Medical Imaging and Intervention, Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, Republic of China. 2011 Dec 1.
29. Sakamoto N, Tozaki M, Hoshi K, Fukuma E. Is MRI useful for the prediction of nipple involvement? Breast Center, Kameda Medical Center, 929 Higashi-cho, Kamogawa, Chiba, 296-8602, Japan, 2012 Feb 7.
30. Kato F, Omatsu T, Matsumura W, Takahashi M, Hosoda M, Takahashi H, Kubota K, Oyama-Manabe N, Terae S, Shirato H. Dynamic MR findings of ductal carcinoma in situ within a fibroadenoma. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Hokkaido University Hospital, Kita-ku, Sapporo, Japan. 2011; 10(2): 129-32.
31. Son BK, Bong JG, Park SH, Jeong YJ. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy. Department of Surgery, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea. 2011 Dec; 14(4): 301-7.
32. McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA, Wasif N, Giurescu ME, Walton HA, Gray RJ. Radioactive seed

- localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Mayo Clinic, Phoenix, Arizona, USA. 2011 Oct; 18.
33. Subhas G, Shah AJ, Gupta A, Cook J, Dubay L, Silapaswan S, Kolachalam R, Kestenber W, Ferguson L, Jacobs MJ, Goriel Y, Mittal VK. Review of third and fourth re-excision for narrow or positive margins of invasive and intraductal carcinoma. Department of Surgery, Providence Hospital and Medical Centers, Southfield, Michigan 48075, USA. 2011 Jan-Mar; 96(1): 18-20.
34. Howard-McNatt M, Forsberg C, Levine EA, DeFranzo A, Marks M, David L. Breast cancer reconstruction in the elderly. Department of Surgical Oncology 2011 Dec; 77(12): 1640-3.
35. Rizzo M, Wood WC. The changing field of locoregional treatment for breast cancer. Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Emory University School of Medicine, Winship Cancer Institute, Atlanta, Georgia 30308, USA. 2011 Aug; 25(9): 813-6.
36. Al Mushawah F, Rastelli A, Pluard T, Margenthaler JA. Metastatic invasive breast cancer recurrence following curative-intent therapy for ductal carcinoma in situ. Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110, USA. 2012 Mar; 173(1): 10-5.
37. Fisher CS, Klimberg VS, Khan S, Gao F, Margenthaler JA. Margin index is not a reliable tool for predicting residual disease after breast-conserving surgery for DCIS. Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA. 2011 Oct; 18.
38. Sanders ME, Simpson JF. Can we know what to do when DCIS is diagnosed? Department of Pathology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee 37232, USA. 2011 Aug; 25(9): 852-6.
39. Calvocoressi L, Stowe MH, Carter D, Claus EB. Postmenopausal hormone therapy and ductal carcinoma in situ: a population-based case-control study. Center for Cancer Epidemiology and Prevention, Yale School of Public Health, Yale School of Medicine, New Haven, CT 06510, USA. 2012 Apr; 36(2): 161-8.
40. Punglia RS, Burstein HJ, Weeks JC. Radiation therapy for ductal carcinoma in situ: a decision analysis. Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA. 2012 Feb 1; 118(3): 603-11.
41. Noor L, McGovern P, Bhaskar P, Lowe JW. Bilateral DCIS following gynecomastia surgery. Role of nipple sparing mastectomy. A case report and review of literature. Int J Surg Case Rep. 2011; 2(6): 106-8. Epub 2011 Mar 22.
42. Moran MS, Bai HX, Harris EE, Arthur DW, Bailey L, Bellon JR, Carey L, Goyal S, Halyard MY, Horst KC, MacDonald SM, Haffty BG. ACR appropriateness criteria(®) ductal carcinoma in situ. Breast J. 2012 Jan-Feb; 18(1): 8-15. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01197.x. Epub 2011 Nov 23.
43. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Second events following ductal carcinoma in situ of the breast: a register-based cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct; 129(3): 929-38. Epub 2011 May 3.
44. Stasik CJ, Davis M, Kimler BF, Fan F, Damjanov I, Thomas P, Tawfik OW. Grading ductal carcinoma in situ of the breast using an automated proliferation index. Ann Clin Lab Sci. 2011 Spring; 41(2): 122-30.
45. Sørum R, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Trends in incidence of ductal carcinoma in situ: the effect of a population-based screening programme. Breast. 2010 Dec; 19(6): 499-505. Epub 2010 Jun 17.
46. Wallis MG, Clements K, Kearins O, Ball G, Macartney J, Lawrence GM. The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. Br J Cancer. 2012 Apr 19. doi: 10.1038/bjc.2012.151.
47. Masood S. Why the term 'low-grade ductal carcinoma in situ' should be changed to 'borderline breast disease': diagnostic and clinical implications. Womens Health (Lond Engl). 2012 Jan; 8(1): 57-62.
48. Catteau X, Simon P, Noël JC. Predictors of invasive breast cancer in mammographically detected microcalcification in patients with a core biopsy diagnosis of flat epithelial atypia, atypical ductal hyperplasia or ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy. Pathol Res Pract. 2012 Apr 15; 208(4): 217-20. Epub 2012 Mar 23.
49. Isley LM, Leddy RJ, Rumboldt T, Bernard JM. Asymptomatic Incidental Ductal Carcinoma in situ in a Male Breast Presenting with Contralateral Gynecomastia. J Clin Imaging Sci. 2012; 2: 9. Epub 2012 Mar 19.
50. Miura K, Nasu H, Ogura H. Double neuroendocrine ductal carcinomas in situ coexisting with a background of diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia of breast: A case report and hypothesis of neuroendocrine tumor development. Pathol Int. 2012 May; 62(5): 331-4. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02786.x. Epub 2012 Feb 14.
51. Tozaki M. BI-RADS-MRI terminology and evaluation of intraductal carcinoma and ductal carcinoma in situ. Breast Cancer. 2011 Nov 23.
52. Mossa-Basha M, Fundaro GM, Shah BA, Ali S, Pantelic MV. Ductal carcinoma in situ of the breast: MR imaging findings with histopathologic correlation. Radiographics. 2010 Oct; 30(6): 1673-87.

53. Tozaki M. BI-RADS-MRI terminology and evaluation of intraductal carcinoma and ductal carcinoma in situ. 2011; 673790. Epub 2011 Jul 19.
54. Kropcho LC, Steen ST, Chung AP, Sim MS, Kirsch DL, Giuliano AE. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ 2012 Mar-Apr; 18(2): 151-6.
55. Liu H, Peng W. MRI morphological classification of ductal carcinoma in situ (DCIS) correlating with different biological behavior. Eur J Radiol. 2012 Feb; 81(2): 214-7. Epub 2011 Feb 5.
56. Liu H, Peng W. MRI morphological classification of ductal carcinoma in situ (DCIS) correlating with different biological behavior. Eur J Radiol. 2012 Feb; 81(2): 214-7. Epub 2011 Feb 5.
57. Kim JA, Son EJ, Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY, Jeong J. MRI findings of pure ductal carcinoma in situ: kinetic characteristics compared according to lesion type and histopathologic factors. AJR Am J Roentgenol. 2011 Jun; 196(6): 1450-6.
58. Kim JA, Son EJ, Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY, Jeong J. MRI findings of pure ductal carcinoma in situ: kinetic characteristics compared according to lesion type and histopathologic factors. AJR Am J Roentgenol. 2011 Jun; 196(6): 1450-6.
59. Rahbar H, Partridge SC, Eby PR, Demartini WB, Gutierrez RL, Peacock S, Lehman CD. Characterization of ductal carcinoma in situ on diffusion weighted breast MRI. Eur Radiol. 2011 Sep; 21(9): 2011-9. Epub 2011 May 12.
60. Goto M, Yuen S, Akazawa K, Nishida K, Konishi E, Kajihara M, Shinkura N, Yamada K. The role of breast MR imaging in pre-operative determination of invasive disease for ductal carcinoma in situ diagnosed by needle biopsy. 2011 Dec 30.
61. Mossa-Basha M, Fundaro GM, Shah BA, Ali S, Pantelic MV. Ductal carcinoma in situ of the breast: MR imaging findings with histopathologic correlation. Radiographics. 2010 Oct; 30(6): 1673-87.
62. Rahbar H, Partridge SC, Demartini WB, Gutierrez RL, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. In Vivo Assessment of Ductal Carcinoma in Situ Grade: A Model Incorporating Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted Breast MR Imaging Parameters. Radiology. 2012 May; 263(2): 374-82.
63. Suh YJ, Kim MJ, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY, Koo HR, Yoon JH. Comparison of the underestimation rate in cases with ductal carcinoma in situ at ultrasound-guided core biopsy: 14-gauge automated core-needle biopsy vs 8- or 11-gauge vacuum-assisted biopsy. Br J Radiol. 2012 Mar 14. [Epub ahead of print].
64. Arazi-Kleinman T, Causer PA, Nofech-Mozes S, Jong RA. Is ductal carcinoma in situ with "possible invasion" more predictive of invasive carcinoma than pure ductal carcinoma in situ? Can Assoc Radiol J. 2012 May; 63(2): 146-52. Epub 2011 May 10.
65. Yang H, Liu H, Peng W, Hua Y. Magnetic resonance imaging of the breast in evaluating residual diseases at lumpectomy site soon after excisional biopsy. J Comput Assist Tomogr. 2012 Mar-Apr; 36(2): 196-9.
66. Uematsu T. Non-mass-like lesions on breast ultrasonography: a systematic review. Breast Cancer. 2012 Mar 29.
67. Park JS, Park YM, Kim EK, Kim SJ, Han SS, Lee SJ, In HS, Ryu JH. Sonographic findings of high-grade and non-high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. J Ultrasound Med. 2010 Dec; 29(12): 1687-97.
68. Wiratkapun C, Treesit T, Wibulpolprasert B, Lertsithichai P. Diagnostic accuracy of ultrasonography-guided core needle biopsy for breast lesions. 2012 Jan; 53(1): 40-5.
69. Liao N, Zhang GC, Liu YH, Li XR, Yao M, Xu FP, Li L, Wu YL. HER2-positive status is an independent predictor for coexisting invasion of ductal carcinoma in situ of the breast presenting extensive DCIS component. Pathol Res Pract. 2011 Jan 15; 207(1): 1-7. Epub 2010 Nov 20.
70. Halasz LM, Sreedhara M, Chen YH, Bellon JR, Punglia RS, Wong JS, Harris JR, Brock JE. Improved outcomes of breast-conserving therapy for patients with ductal carcinoma in situ 2012 Mar 15; 82(4): e581-6. Epub 2011 Dec 28.
71. Lucarelli AP, Martins MM, Montor W, Oliveira V, Galvão MA, Piato S. Cyclooxygenase-2 and human epidermal growth factor receptor type 2 (HER-2) expression simultaneously in invasive and in situ breast ductal carcinoma. 2011 Dec; 129(6): 371-9.
72. Behling KC, Tang A, Freyding B, Chervoneva I, Kadakia S, Schwartz GF, Rui H, Witkiewicz AK. Increased SIAH expression predicts ductal carcinoma in situ (DCIS) progression to invasive carcinoma. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct; 129(3): 717-24. Epub 2010 Nov 19.
73. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, Bianchi S, Macaskill P, Vezzosi V, Mamounas EP, Ciatto S. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma-in-situ on vacuum-assisted core needle biopsy. 2011 May; 18(5): 1364-71. Epub 2010 Nov 24.
74. Dec; 20(6): 579-80. Epub 2011 Aug 31. Kim GE, Lee KH, Choi YD, Lee JS, Lee JH, Nam JH, Choi C, Park MH, Yoon JH. Detection of Slit2 promoter hypermethylation in tissue and serum samples from breast cancer patients. 2011 Oct; 459(4): 383-90. Epub 2011 Sep 6.
75. Wang Z, Shi Q, Wang Z, Gu Y, Shen Y, Sun M, Deng M, Zhang H, Fang J, Zhang S, Xie F. Clinicopathologic correlation of cancer stem cell markers CD44, CD24, VEGF and HIF-1 \pm in ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of breast: an immunohistochemistry-based pilot study.

- Pathol Res Pract. 2011 Aug 15; 207(8): 505-13. Epub 2011 Jul 28.
76. Adler EH, Sunkara JL, Patchefsky AS, Koss LG, Oktay MH. Predictors of disease progression in ductal carcinoma in situ of the breast and vascular patterns 2012 Apr; 43(4): 550-6. Epub 2011 Sep 16.
77. Shubbar E, Vegfors J, Carlström M, Petersson S, Enerbäck C. Psoriasin (S100A7) increases the expression of ROS and VEGF and acts through RAGE to promote endothelial cell proliferation. 2011 Dec 22.
78. Kristensen VN, Vaske CJ, Ursini-Siegel J, Van Loo P, Nordgard SH, Sachidanandam R, Sørli T, Wärnberg F, Haakensen VD, Helland Å, Naume B, Perou CM, Haussler D, Troyanskaya OG, Børresen-Dale AL Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signaling. 2012 Feb 21; 109(8): 2802-7. Epub 2011 Sep 9.
79. Harada S, Mick R, Roses RE, Graves H, Niu H, Sharma A, Schueller JE, Nisenbaum H, Czerniecki BJ, Zhang PJ. The significance of HER-2/neu receptor positivity and immunophenotype in ductal carcinoma in situ with early invasive disease. *J Surg Oncol.* 2011 Oct; 104(5): 458-65. doi: 10.1002/jso. 21973. Epub 2011 May 9.
80. Iima M, Le Bihan D, Okumura R, Okada T, Fujimoto K, Kanao S, Tanaka S, Fujimoto M, Sakashita H, Togashi K. Apparent diffusion coefficient as an MR imaging biomarker of low-risk ductal carcinoma in situ: a pilot study. *Radiology.* 2011 Aug; 260(2): 364-72. Epub 2011 Jun 1.
81. Ren X, Daa T, Yada N, Kashima K, Fujitomi Y, Yokoyama S. Expression and mutational status of RON in neoplastic lesions of the breast: analysis of MSP/RON signaling in ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma. *APMIS.* 2012 May; 120(5): 358-67. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02841.x. Epub 2011 Nov 28.
82. Gupta S, Deka L, Gupta R, Pant L, Singh S. Molecular phenotypes of ductal carcinoma-in-situ and invasive ductal carcinoma: A comparative study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012 Jan; 55(1):43-6.
83. Scripcaru G, Zardawi IM. Mammary ductal carcinoma in situ: a fresh look at architectural patterns. *Int J Surg Oncol.* 2012; 2012: 979521. Epub 2012 Feb 29.
84. Partridge AH, Elmore JG, Saslow D, McCaskill-Stevens W, Schnitt SJ. Challenges in ductal carcinoma in situ risk communication and decision-making: Report from an American Cancer Society and National Cancer Institute Workshop. *CA Cancer J Clin.* 2012 Apr 4; doi: 10.3322/caac.21140.
85. Fong J, Kurniawan ED, Rose AK, Mou A, Collins JP, Miller JA, Mann GB. Outcomes of screening-detected ductal carcinoma in situ treated with wide excision alone. *Ann Surg Oncol.* 2011 Dec; 18(13): 3778-84. Epub 2011 Jun 1.
86. Ho A, Goenka A, Ishill N, Van Zee K, McLane A, Gonzales AM, Tan L, Cody H, Powell S, McCormick B. The effect of age in the outcome and treatment of older women with ductal carcinoma in situ. 2011 Feb; 20(1): 71-7.
87. Hwang SH, Jeong J, Ahn SG, Lee HM, Lee HD. Clinical Outcomes of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast Treated with Partial Mastectomy without Adjuvant Radiotherapy. *Yonsei Med J.* 2012 May 1; 53(3): 537-42. doi: 10.3349/ymj.2012.53.3.537.
88. Kumar S, Sacchini V. The surgical management of ductal carcinoma in situ. *Breast J.* 2010 Sep-Oct; 16 Suppl 1: S49-52. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.01005.x
89. Morrow M, Katz SJ. Margins in ductal carcinoma in situ: is bigger really better? *J Natl Cancer Inst.* 2012 Apr 4; 104(7): 494-5. Epub 2012 Mar 22.
90. Hayashi N, Tsunoda H, Abe E, Kikuchi M, Enokido K, Tsugawa K, Suzuki K, Nakamura S. Ultrasonography- and/or mammography-guided breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast: experience with 87 lesions. 2012 Apr; 19(2): 131-7
91. Meyerson AF, Lessing JN, Itakura K, Hylton NM, Wolverton DE, Joe BN, Esserman LJ, Hwang ES. Outcome of long term active surveillance for estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ. *Breast.* 2011 Dec; 20(6): 529-33. Epub 2011 Aug 16.
92. Thill M, Röder K, Diedrich K, Dittmer C. Intraoperative assessment of surgical margins during breast conserving surgery of ductal carcinoma in situ by use of radiofrequency spectroscopy. 2011.
93. Shah DR, Canter RJ, Khatri VP, Bold RJ, Martinez SR. Utilization of lymph node assessment in patients with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy. *J Surg Res.* 2012 Mar 30.
94. Kurniawan ED, Rose A, Mou A, Buchanan M, Collins JP, Wong MH, Miller JA, Mann GB. Risk factors for invasive breast cancer when core needle biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Arch Surg.* 2010 Nov; 145(11): 1098-104.
95. Chang EI, Peled AW, Foster RD, Lin C, Zeidler KR, Ewing CA, Alvarado M, Hwang ES, Esserman LJ. Evaluating the Feasibility of Extended Partial Mastectomy and Immediate Reduction Mammoplasty Reconstruction as an Alternative to Mastectomy. *Ann Surg.* 2012 Mar 30.
96. Altintas S, Toussaint J, Durbecq V, Lambein K, Huizing MT, Larsimont D, Van Marck E, Vermorken JB, Tjalma WA, Sotiriou C. Fine tuning of the Van Nuys prognostic index (VNPI) 2003 by integrating the genomic grade index (GGI): new tools for ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast J.* 2011 Jul-Aug; 17(4): 343-51. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01091.x. Epub 2011 Jun 6.
97. Motwani SB, Goyal S, Moran MS, Chhabra A, Haffty BG. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a

- comparison with ECOG study 5194. 2011 Mar 15; 117(6): 1156-62
98. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. 2011 Aug; 100(2): 195-9. Epub 2011 Mar 14.
99. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, Mamounas EP, Julian TB, Geyer CE Jr, Costantino JP, Land SR, Wolmark N. Adjuvant Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor-Positive Ductal Carcinoma in Situ: A Study Based on NSABP Protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20; 30(12):1268-73. Epub 2012 Mar 5.
100. Kurniawan ED, Rose A, Mou A, Buchanan M, Collins JP, Wong MH, Miller JA, Mann GB. Risk factors for invasive breast cancer when core needle biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Arch Surg*. 2010 Nov; 145(11): 1098-104.
101. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA, Esteva FJ, Lucci A, Vence LM, Radvanyi L, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Symmans WF. Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. 2011 Jan 1; 117(1): 39-47
102. Park SS, Grills IS, Chen PY, Kestin LL, Ghilezan MI, Wallace M, Martinez AM, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ. 2011 Oct 1; 81(2): 403-8. Epub 2010 Aug 26.
103. Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JL, Carvalho Hde A. Early stage breast cancer and radiotherapy: update. 2011 Jul-Aug; 57(4): 459-64.
104. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, David M, Duclos M, Freeman CR. Ductal carcinoma in situ--the influence of the radiotherapy boost on local control. 2012 Feb 1; 82(2): e153-8. Epub 2011 Jun 12.
105. Wang SY, Kuntz K, Tuttle T, Kane R. Incorporating margin status information in treatment decisions for women with ductal carcinoma in situ: a decision analysis. 2010 Nov; 124(2): 393-402.
106. Farhat GN, Walker R, Buist DS, Onega T, Kerlikowske K. Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ rates in relation to the decline in hormone therapy use. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10; 28(35): 5140-6. Epub 2010 Nov 8.
107. Tunon-de-Lara C, André G, Macgrogan G, Dilhuydy JM, Bussi res JE, Debled M, Mauriac L, Brouste V, de Mascarel I, Avril A. Ductal carcinoma in situ of the breast: influence of age on diagnostic, therapeutic, and prognostic features. Retrospective study of 812 patients. 2011 May; 18(5): 1372-9. Epub 2010 Nov 25.
108. Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May; 127(1): 1-14. Epub 2011 Feb 15.
109. Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Mittendorf EA, Bedrosian I, Lucci A, Hwang RF, Crow JR, Luo S, Hunt KK. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision 2012 Feb 20; 30(6): 600-7. Epub 2012 Jan 17.
110. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, Virnig BA. Network Meta-analysis of Margin Threshold for Women With Ductal Carcinoma In Situ. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Apr 4; 104(7): 507-16. Epub 2012 Mar 22.
111. Holmes P, Lloyd J, Chervoneva I, Pequinet E, Cornfield DB, Schwartz GF, Allen KG, Palazzo JP. Prognostic markers and long-term outcomes in ductal carcinoma in situ of the breast treated with excision alone. *Cancer*. 2011 Aug 15; 117(16): 3650-7. doi: 10.1002/cncr.25942. Epub 2011 Feb 11.
112. Shaitelman SF, Wilkinson JB, Kestin LL, Ye H, Goldstein NS, Martinez AA, Vicini FA. Long-Term Outcome in Patients with Ductal Carcinoma in situ Treated with Breast-Conserving Therapy: Implications for Optimal Follow-up Strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 13.
113. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, Lowen MA, Ingle JN, Recht A, Wood WC. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10; 27(32): 5319-24. Epub 2009 Oct 13.
114. Goyal S, Vicini F, Beitsch PD, Kuerer H, Keisch M, Motwani S, Jeruss JS, Lyden M, Haffty BG. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and accelerated partial breast irradiation: comparison of the Mammosite registry trial with intergroup study E5194. 2011 Mar 15; 117(6): 1149-55.
115. Lee JH, Suh YJ, Shim BY, Kim SH. The incidence and predictor of lymph node metastasis for patients with T1mi breast cancer who underwent axillary dissection and breast irradiation: an institutional analysis. 2011 Oct; 41(10): 1162-7. Epub 2011 Sep 8.
116. Schneider C, Trocha S, McKinley B, Shaw J, Bielby S, Blackhurst D, Jones Y, Cornett W. The use of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ 2010 Sep; 76(9): 943-6.
117. Lee SK, Cho EY, Kim WW, Kim SH, Hur SM, Kim S, Choe JH, Kim JH, Kim JS, Lee JE, Nam SJ, Yang JH. The prediction of lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ with microinvasion by assessing lymphangiogenesis. 2010 Sep 1; 102(3): 225-9.
118. Toussaint J, Durbecq V, Altintas S, Doriath V, Rouas G, Paesmans M, Bedard P, Haibe-Kains B, Tjalma WA, Larsimont D, Piccart M, Sotiriou C. Low CD10 mRNA expression identifies high-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). 2010 Aug 10; 5(8).

119. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, David M, Duclos M, Freeman CR. Ductal carcinoma in situ-the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1; 82(2):e153-8. Epub 2011 Jun 12.
120. Arazi-Kleinman T, Causer PA, Nofech-Mozes S, Jong RA. Is ductal carcinoma in situ with "possible invasion" more predictive of invasive carcinoma than pure ductal carcinoma in situ? *Can Assoc Radiol J*. 2012 May; 63(2): 146-52. Epub 2011 May 10.
121. Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an analysis of 255 cases. *Breast J*. 2011 May-Jun; 17(3): 223-9. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01069.x. Epub 2011 Mar 24.
122. Adler EH, Sunkara JL, Patchefsky AS, Koss LG, Oktay MH. Predictors of disease progression in ductal carcinoma in situ of the breast and vascular patterns 2012 Apr; 43(4): 550-6. Epub 2011 Sep 16.
123. Masood S. Why the term 'low-grade ductal carcinoma in situ' should be changed to 'borderline breast disease': diagnostic and clinical implications. 2012 Jan; 8(1): 57-62.
124. Litton JK, Arun BK, Brown PH, Hortobagyi GN. Aromatase inhibitors and breast cancer prevention. 2012 Feb; 13(3): 325-31. Epub 2012 Jan 14.
125. Adler EH, Sunkara JL, Patchefsky AS, Koss LG, Oktay MH. Predictors of disease progression in ductal carcinoma in situ of the breast and vascular patterns. 2012 Apr; 43(4): 550-6. Epub 2011 Sep 16.
126. Mao XY, Fan CF, Wei J, Liu C, Zheng HC, Yao F, Jin F. Increased N-myc downstream-regulated gene 1 expression is associated with breast atypia-to-carcinoma progression. 2011 Dec; 32(6): 1271-6. Epub 2011 Sep 10.
127. Dang TT, PrechtIAM, Pearson GW. Breast cancer subtype-specific interactions with the microenvironment dictate mechanisms of invasion. 2011 Nov 1; 71(21): 6857-66. Epub 2011 Sep 9.
128. Tamaki K, Sasano H, Maruo Y, Takahashi Y, Miyashita M, Moriya T, Sato Y, Hirakawa H, Tamaki N, Watanabe M, Ishida T, Ohuchi N. Vasohibin-1 as a potential predictor of aggressive behavior of ductal carcinoma in situ of the breast. 2010 Apr; 101(4): 1051-8.
129. Osako T, Iwase T, Kimura K, Masumura K, Horii R, Akiyama F. Incidence and possible pathogenesis of sentinel node micrometastases in ductal carcinoma in situ of the breast detected using molecular whole lymph node assay. *Br J Cancer*. 2012 Apr 24. doi: 10.1038/bjc.2012.168.
130. Gupta S, Deka L, Gupta R, Pant L, Singh S. Molecular phenotypes of ductal carcinoma-in-situ and invasive ductal carcinoma: A comparative study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012 Jan; 55(1): 43-6.
131. Knudsen ES, Ertel A, Davicioni E, Kline J, Schwartz GF, Witkiewicz AK. Progression of ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer is associated with gene expression programs of EMT and myoepithelia. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec 2.
132. Glover JA, Hughes CM, Cantwell MM, Murray LJ. A systematic review to establish the frequency of cyclooxygenase-2 expression in normal breast epithelium, ductal carcinoma in situ, microinvasive carcinoma of the breast and invasive breast cancer. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28; 105(1): 13-7. doi: 10.1038/bjc.2011.204. Epub 2011 Jun 7.
133. Harada S, Mick R, Roses RE, Graves H, Niu H, Sharma A, Schueller JE, Nisenbaum H, Czerniecki BJ, Zhang PJ. The significance of HER-2/neu receptor positivity and immunophenotype in ductal carcinoma in situ with early invasive disease. *J Surg Oncol*. 2011 Oct; 104(5): 458-65. doi: 10.1002/jso.21973. Epub 2011 May 9.
134. Holmes P, Lloyd J, Chervoneva I, Pequinet E, Cornfield DB, Schwartz GF, Allen KG, Palazzo JP. Prognostic markers and long-term outcomes in ductal carcinoma in situ of the breast treated with excision alone. *Cancer*. 2011 Aug 15; 117(16): 3650-7. doi: 10.1002/cncr.25942. Epub 2011 Feb 11.
135. Choi HK, Cho N, Moon WK, Im SA, Han W, Noh DY. Magnetic resonance imaging evaluation of residual ductal carcinoma in situ following preoperative chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Radiol*. 2012 Apr; 81(4): 737-43. Epub 2011 Feb 5.
136. Farhat GN, Walker R, Buist DS, Onega T, Kerlikowske K. Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ rates in relation to the decline in hormone therapy use. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10; 28(35): 5140-6. Epub 2010 Nov 8.
137. Behling KC, Tang A, Freyding B, Chervoneva I, Kadakia S, Schwartz GF, Rui H, Witkiewicz AK. Increased SIAH expression predicts ductal carcinoma in situ (DCIS) progression to invasive carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Oct; 129(3): 717-24. Epub 2010 Nov 19.
138. Xu C, Tran-Thanh D, Ma C, May K, Jung J, Vecchiarelli J, Done SJ. Mitochondrial D310 mutations in the early development of breast cancer. *Br J Cancer*. 2012 Apr 3. doi: 10.1038/bjc.2012.74.
139. Khurana A, McKean H, Kim H, Kim SH, Maguire J, Roberts LR, Goetz MP, Shridhar V. Silencing of HSulf-2 expression in MCF10DICS.com cells attenuate ductal carcinoma in situ progression to invasive ductal carcinoma in vivo. *Breast Cancer Res*. 2012 Mar 12; 14(2): R43.
140. Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K, Leidenius MH. Outcome of Patients with Ductal Carcinoma in Situ and Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar 7.
141. Knudsen ES, Ertel A, Davicioni E, Kline J, Schwartz GF, Witkiewicz AK. Progression of ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer is

- associated with gene expression programs of EMT and myoepithelia. 2011 Dec 2.
142. Dobrescu A, Chang M, Kirtani V, Turi GK, Hennawy R, Hindenburg AA. Study of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Expression in Breast Ductal Carcinoma In Situ by Immunohistochemical Staining in ER/PgR-Negative Invasive Breast Cancer. 2011; 2011: 673790. Epub 2011 Jul 19.
143. Usmani S, Khan HA, Al Saleh N, abu Huda F, Marafi F, Amanguno HG, Al Nafisi N, Al Kandari F. Selective approach to radionuclide-guided sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ of the breast. 2011 Nov; 32(11): 1084-7.
144. Stasik CJ, Davis M, Kimler BF, Fan F, Damjanov I, Thomas P, Tawfik OW. Grading ductal carcinoma in situ of the breast using an automated proliferation index. 2011 spring; 41(2): 122-30.
145. Harada S, Mick R, Roses RE, Graves H, Niu H, Sharma A, Schueller JE, Nisenbaum H, Czerniecki BJ, Zhang PJ. The significance of HER-2/neu receptor positivity and immunophenotype in ductal carcinoma in situ with early invasive disease. J Surg Oncol. 2011 Oct; 104(5): 458-65. doi: 10.1002/jso.21973. Epub 2011 May 9.
146. Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an analysis of 255 cases. Breast J. 2011 May-Jun; 17(3): 223-9. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01069.x. Epub 2011 Mar 24.
147. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Second events following ductal carcinoma in situ of the breast: a register-based cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct; 129(3): 929-38. Epub 2011 May 3.
148. Choi HK, Cho N, Moon WK, Im SA, Han W, Noh DY. Magnetic resonance imaging evaluation of residual ductal carcinoma in situ following preoperative chemotherapy in breast cancer patients. Eur J Radiol. 2012 Apr; 81(4): 737-43. Epub 2011 Feb 5.
149. Liu Y, Crez M, Schootman M, Aft RL, Gillanders WE, Jeffe DB. Correlates of fear of cancer recurrence in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011 Nov; 130(1): 165-73. Epub 2011 May 8.
150. Moelans CB, de Wegers RA, Monsuurs HN, Maess AH, van Diest PJ. Molecular differences between ductal carcinoma in situ and adjacent invasive breast carcinoma: a multiplex ligation-dependent probe amplification study. Cell Oncol (Dordr). 2011 Oct; 34(5): 475-82. Epub 2011 May 6.
151. Jeffe DB, Crez M, Liu Y, Collins KK, Aft RL, Schootman M. Quality of life over time in women diagnosed with ductal carcinoma in situ, early-stage invasive breast cancer, and age-matched controls. Breast Cancer Res Treat. 2012 Apr 8.
152. Kabat GC, Kim M, Kakani C, Tindle H, Wactawski-Wende J, Ockene JK, Luo J, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE. Cigarette smoking in relation to risk of ductal carcinoma in situ of the breast in a cohort of postmenopausal women. 2010 Sep 1; 172(5): 591-9.
153. Kabat GC, Kim M, Wactawski-Wende J, Lane D, Adams-Campbell LL, Gaudet M, Stefanick ML, Vitolins M, Chlebowski RT, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE. Recreational physical activity, anthropometric factors, and risk of ductal carcinoma in situ of the breast in a cohort of postmenopausal women. 2010 Dec; 21(12): 2173-81.
154. Kuerer HM, Lari SA, Arun BK, Hu CY, Brewster A, Mittendorf EA, Albarracin CT, Babiera GV, Caudle AS, Wagner JL, Litton JK, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Lucci A, Hunt KK. Biologic features and prognosis of ductal carcinoma in situ are not adversely impacted by initial large body mass. Breast Cancer Res Treat. 2012 Mar 4.
155. Kaplan CP, Nápoles AM, Hwang ES, Bloom J, Stewart S, Nickleach D, Karliner L. Selection of treatment among Latina and non-Latina white women with ductal carcinoma in situ. 2011 Feb; 20(2): 215-23.
156. Livaudais JC, Hwang ES, Karliner L, Nápoles A, Stewart S, Bloom J, Kaplan CP. Adjuvant hormonal therapy use among women with ductal carcinoma in situ. 2012 Jan; 21(1): 35-42. Epub 2011 Sep 8.
157. Pradier C, Cornuau M, Norca J, Mesbah H, Poree P, Body G, Classe JM, Leveque J. Differences in breast carcinoma in situ between menopausal and premenopausal women. 2011 May; 31(5): 1783-8.
158. Sharma A, Koldovsky U, Xu S, Mick R, Roses R, Fitzpatrick E, Weinstein S, Nisenbaum H, Levine BL, Fox K, Zhang P, Koski G, Czerniecki BJ. HER-2 pulsed dendritic cell vaccine can eliminate HER-2 expression and impact ductal carcinoma in situ. 2012 Jan 17.
159. De Morgan SE, Butow PN, Lobb EA, Price MA, Nehill C. Development and pilot testing of a communication aid to assist clinicians to communicate with women diagnosed with ductal carcinoma in situ (DCIS). Support Care Cancer. 2011 May; 19(5): 717-23. Epub 2010 Nov 19.
160. Liu Y, Pérez M, Schootman M, Aft RL, Gillanders WE, Jeffe DB. Correlates of fear of cancer recurrence in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011 Nov; 130(1): 165-73. Epub 2011 May 8.
161. Morrow M. Refining the use of endocrine therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2012 Apr 20; 30(12): 1249-51. Epub 2012 Mar 5.